Ai Direttori Generali

Ai Direttori Farmacie Ospedaliere
delle Aziende ULSS, Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate

Ai Direttori Assistenza Farmaceutica Territoriale
delle Aziende ULSS

Agli Ordini Provinciali dei Medici
Agli Ordini Provinciali dei Farmacisti

e p.c.

Al Direttore Programmazione Sanitaria
Regione del Veneto

Al Direttore Generale

Azienda Zero

Gentili tutti,

Con Determina AIFA 13 gennaio 2023 "Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche e riclassificazione, ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, del medicinale per uso umano Forxiga (Determina n. 6/2023)" pubblicata nella G.U. n. 17 del 21.01.2023, è rimborsata, per il farmaco Forxiga (dapaglifozin), la nuova indicazione terapeutica *trattamento della malattia renale cronica negli adulti*. Per questa indicazione il farmaco è soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - endocrinologo, cardiologo, internista, geriatra e nefrologo (RRL). E' istituito un Registro dedicato al monitoraggio dell'uso di Forxiga per tale indicazione, in allegato, ed è confermato il registro dedicato al monitoraggio dell'uso di Forxiga per l'indicazione, già rimborsata, *trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta*. Le prescrizioni dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella scheda clinica. Si specifica infine che, a partire dal 22/01/2023, il registro in oggetto è disponibile sulla piattaforma web.

Dal 27 gennaio 2023, a seguito del provvedimento sopra citato, è disponibile un aggiornamento della Nota AIFA 100 in allegato (scheda di prescrizione ed elenco dei farmaci). La documentazione aggiornata sostituisce le precedenti versioni ed è disponibile sul portale AIFA nella pagina dedicata: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728125/nota-100.pdf

Si comunica, infine, che con Determina AIFA 13 gennaio 2023 "Regime di rimborsabilita' e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche e riclassificazione, ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, del medicinale per uso umano Skyrizi (Determina n. 1/2023)", pubblicata nella G.U. n. 17 del 21.01.2023, il farmaco Skyrizi (risankizumab) è rimborsabile per

l'indicazione *"trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica"*, ed è stato classificato in classe di rimborsabilità: «H». La classificazione ai fini della fornitura è: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - dermatologo, reumatologo ed internista (RRL)".

Il farmaco verrà inserito in Piattaforma servizi farmaceutici (PSF) dopo individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione da parte della Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Si invitano le SS.LL. in indirizzo ad informare tutti i soggetti interessati.

Distinti saluti.

Il Direttore

Direzione Farmaceutico – Protesica – Dispositivi medici

dott.ssa Giovanna Scroccaro

Referente:

Dott.ssa Olivia Basadonna
Tel. 041 2791408 - mail: olivia.basadonna@regione.veneto.it

REGIONE del VENETO

Area Sanità e Sociale
Segreteria Direzione Farmaceutico - Protesica - Dispositivi medici
Rio Novo, Dorsoduro 3493 - 30123 Venezia
Tel. 041.2793412 - 3415 - 3421 - 3406 fax 041-279 3468
e-mail: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it
PEC: area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it

NOTA 100

Farmaci a carico SSN inclusi nella Nota AIFA

INIBITORI SGLT2

- canagliflozin
- dapagliflozin
- empagliflozin
- ertugliflozin

AGONISTI RECETTORIALI GLP1

- dulaglutide
- exenatide
- exenatide LAR
- liraglutide
- lixisenatide
- semaglutide

INIBITORI DPP4

- alogliptin
- linagliptin
- saxagliptin
- sitagliptin
- vildagliptin

ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE

- canagliflozin/metformina
- dapagliflozin/metformina
- empagliflozin/metformina
- empagliflozin/linagliptin
- ertugliflozin/ metformina
- ertugliflozin/sitagliptin
- saxagliptin/dapagliflozin
- degludec/liraglutide
- glargine/lixisenatide
- alogliptin/metformina
- alogliptin/pioglitazone
- linagliptin/metformina
- saxagliptin/metformina
- sitagliptin/metformina
- vildagliptin/metformina

La presente Nota AIFA ha l'obiettivo di definire, sulla base delle principali evidenze disponibili, i criteri di prescrivibilità e di rimborsabilità da parte del SSN degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1 e degli inibitori del DPP4 nei pazienti adulti con diabete mellito tipo 2 in controllo glicemico inadeguato (emoglobina glicata -HbA1c- superiore a 53 mmol/mol o 7.0%).

La prescrizione a carico del SSN deve avvenire nel rispetto delle indicazioni contenute nella Nota e prevedere la compilazione **della Scheda di valutazione e prescrizione (All.1)** da parte dei Medici di Medicina Generale o degli Specialisti secondo quanto riportato nella tabella sottostante.

Prescrittori	Farmaci
Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni^	**Inibitori SGLT2 (SGLT2i)** (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4)
	Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)
	Inibitori DPP4 (DPP4i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)
Esclusivamente specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito	Le associazioni fisse o estemporanee di: - inibitori del SGLT2 + inibitori del DPP4 - inibitori del SGLT2 + agonisti recettoriali del GLP1 (in associazione o in alternativa ad altri farmaci antidiabetici)

^può prescrivere chi è autorizzato dalle Regioni ad accedere al sistema Tessera Sanitaria per la Scheda di valutazione e prescrizione.

INDICAZIONI PER LA PRESCRIVIBILITA' A CARICO DEL SSN

A. La modifica dello stile di vita (terapia medica nutrizionale – dieta, attività fisica, astensione dal fumo) rappresenta il primo step nel trattamento del diabete, a qualsiasi età e in qualsiasi condizione clinica, quale intervento irrinunciabile nella strategia terapeutica generale. L'entità del beneficio di tale intervento è almeno sovrapponibile all'effetto di un primo trattamento farmacologico ed è privo di eventi avversi. L'intervento sullo stile di vita va periodicamente rinforzato ai fini del mantenimento delle competenze acquisite.

B. Se la modifica dello stile di vita non risulta sufficiente (dopo almeno 3 mesi) rispetto all'obiettivo individuale prestabilito di HbA1c (vedi punto C), il farmaco di prima scelta per il trattamento del diabete di tipo 2 è la metformina, salvo controindicazioni o intolleranza.

- La tollerabilità gastrointestinale della metformina può essere migliorata dalla titolazione graduale nelle prime settimane di trattamento e dall'assunzione post-prandiale (<5% dei pazienti sospende per intolleranza).
- Nel caso in cui la metformina risulti controindicata o non tollerata, possono essere utilizzati in monoterapia tutti gli altri farmaci. La scelta del farmaco da utilizzare dovrà tener conto delle caratteristiche del paziente (fattori di rischio e comorbidità) e delle indicazioni e controindicazioni contenute in scheda tecnica.

C. Sebbene individualizzabile, l'obiettivo di emoglobina glicata (HbA1c) nel paziente trattato con farmaci non associati a ipoglicemia è generalmente al di sotto di 53 mmol/mol (7.0%), valore che consente di ridurre l'incidenza e la progressione delle complicanze micro e macrovascolari e la mortalità. Un controllo più intensivo con valori al di sotto di 48 mmol/mol (6.5%) può essere considerato in casi selezionati sulla base del giudizio clinico. In caso di utilizzo di farmaci associati a ipoglicemia è, invece, opportuno mantenere l'HbA1c a livelli relativamente più elevati, fino a 58 mmol/mol (7.5%).

D. Qualora uno schema terapeutico contenente metformina (da sola o associata ad altri farmaci) non sia sufficiente al raggiungimento/mantenimento dell'obiettivo individuale stabilito di HbA1c oppure nel caso in cui sia considerata necessaria la sostituzione di uno dei trattamenti associati anche in presenza di valori di HbA1c compresi nei target individuali, si dovrà considerare l'associazione e/o la sostituzione, in particolare con:

- Un inibitore del SGLT2* o un agonista recettoriale del GLP1* (entrambi quando non controindicati e ben tollerati) dovrebbero essere considerati preferenzialmente nei seguenti scenari clinici:
    1. Paziente in prevenzione CV secondaria

2. Paziente in prevenzione CV primaria che presenta un rischio CV elevato

- Un inibitore del SGLT2* (quando non controindicato e ben tollerato) dovrebbe essere considerato preferenzialmente nei seguenti scenari clinici:
  3. Paziente con malattia renale cronica (presenza di VFG <60 mL/min e/o di albuminuria micro o macro)**
  4. Paziente con scompenso cardiaco

* per i principi attivi per i quali esiste una dimostrazione di un beneficio clinico su tali parametri.
** nel rispetto degli RCP dei singoli farmaci. Si veda tabella B

Nei pazienti di cui ai punti 1, 2, 3 e 4 gli inibitori del DPP4 dovrebbero essere considerati soprattutto quando i farmaci raccomandati siano controindicati/non tollerati (ad es. VFG <30 mL/min o soggetto anziano).

- Nel paziente senza malattia renale cronica, senza malattia cardiovascolare e non ad alto rischio per malattia cardiovascolare, non sono attualmente disponibili evidenze sufficienti a raccomandare l'utilizzo di una specifica classe di farmaci rispetto alle altre oggetto della Nota. In tali pazienti la scelta terapeutica deve tenere conto di diversi fattori quali le caratteristiche individuali del soggetto, il profilo di tollerabilità del farmaco, l'entità di riduzione di HbA1c che si intende raggiungere o l'effetto sul peso corporeo.

Per prevenzione CV secondaria si intende presenza o anamnesi positiva per:

- malattia cardiovascolare: cardiopatia ischemica, pregresso IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascolarizzazione coronarica;
- malattia cerebrovascolare: pregresso ictus o TIA, rivascolarizzazione carotidea;
- arteriopatia periferica sintomatica.

Per rischio CV elevato, nel paziente senza malattia CV conclamata o anamnestica, si intende:

- presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato (es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea >50%);
- presenza di danno in un organo target;
- presenza di almeno tre fattori di rischio CV (fra età >50 anni, ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta).

Per malattia renale cronica si intende:

- VFG inferiore a 60 mL/min e/o presenza di albuminuria (micro e macro).

E. Gli inibitori del SGLT2, gli agonisti recettoriali del GLP1 e gli inibitori del DPP4 possono essere associati alla terapia insulinica, che rappresenta una opzione terapeutica in tutte le fasi del diabete mellito di tipo 2 e rappresenta, inoltre, l'opzione di scelta per il trattamento dell'emergenza glicemica, secondo le indicazioni autorizzate e quanto riportato al precedente punto D.

F. Le associazioni, estemporanee o precostituite, tra farmaci oggetto della Nota rimangono di pertinenza specialistica in quanto parte di una valutazione più complessa che andrà effettuata tenendo conto delle caratteristiche dei singoli pazienti e delle considerazioni generali riportate nella Nota.

APPROFONDIMENTI ALLA NOTA

1. Considerazioni generali

La presa in carico della persona con diabete comporta non soltanto la prescrizione della terapia farmacologica ma anche la promozione dello stile di vita (dieta adeguata, attività fisica, astensione dal fumo), l'educazione all'autogestione domiciliare, la valutazione clinica periodica e la prevenzione delle complicanze acute e croniche. La valutazione clinica e/o strumentale delle complicanze croniche nel diabete tipo 2 deve essere richiesta o effettuata con periodicità al massimo annuale[1].
È, inoltre, indispensabile che il paziente sia inserito in un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale con gestione integrata tra servizio di diabetologia e medicina generale.

Emoglobina glicata (HbA1c)

Al fine di ridurre il rischio di complicanze acute e croniche, in tutte le persone con diabete, la glicemia e l'emoglobina glicata devono essere mantenute entro livelli appropriati per la specifica condizione clinica[2] (vedi tabella A per la conversione dell'HbA1c e la glicemia media stimata).
L'HbA1c è il parametro principale per la valutazione del controllo glicemico in quanto rappresenta la misura utilizzata negli studi clinici per dimostrare i benefici del trattamento. La valutazione dell'HbA1c deve essere effettuata non meno di 2 volte all'anno in ogni paziente con diabete. Nel paziente in cui è stata modificata la terapia ipoglicemizzante oppure l'obiettivo terapeutico non è ancora stato raggiunto o non è stabile nel tempo, la valutazione dell'HbA1c deve essere effettuata ogni 3 mesi. Tra le possibili situazioni interferenti con l'attendibilità del dosaggio dell'emoglobina glicata occorre considerare emoglobinopatie, anemia, recente trasfusione, recente emorragia, marcata ipertrigliceridemia, alcolismo, etc.
L'automonitoraggio domiciliare della glicemia capillare fornisce informazioni complementari all'emoglobina glicata. La frequenza di determinazione e gli obiettivi della glicemia capillare devono essere individualizzati dal medico, tenendo conto dello schema terapeutico e delle caratteristiche del paziente.
Una recente revisione sistematica con *network* metanalisi ha valutato l'efficacia di agonisti recettoriali del GLP1, inibitori del DPP4 e inibitori del SGLT2 somministrati in *add-on* alla metformina nel ridurre i livelli di HbA1c in pazienti adulti con diabete mellito tipo 2. In media i pazienti inclusi negli studi considerati partivano da livelli di HbA1c intorno a 8.0%. Indicativamente, si osservava una riduzione media dei livelli di HbA1c nell'ordine (in valori assoluti) dello 0.4-0.8% con gli inibitori del SGLT2, 0.5-0.6% con gli inibitori del DPP4 e 0.5-1.5% con gli agonisti recettoriali del GLP1. In generale gli agonisti recettoriali del GLP1 a lunga durata d'azione hanno prodotto una riduzione più consistente rispetto alle altre alternative, ad eccezione della terapia insulinica[3].

Ruolo della metformina

La metformina è stato il primo farmaco ipoglicemizzante ad aver dimostrato un'efficacia nel ridurre il rischio di morte per cause cardiovascolari in pazienti in sovrappeso o obesi e ciò ha portato a raccomandarne l'impiego come farmaco di prima linea in tutti i pazienti con diabete di tipo 2. Negli studi che hanno dimostrato il beneficio di altre classi di farmaci in termini di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari in pazienti che avevano o meno una storia di eventi pregressi, il loro utilizzo è avvenuto in *add-on* alla terapia in corso che includeva metformina nella maggior parte dei casi. Dal momento che in questi studi sono stati arruolati solo pazienti con HbA1c >7.0% (o, in pochi casi, >6.5%), non è possibile affermare con certezza che i risultati siano generalizzabili anche al di sotto di tali valori. Nel rispetto delle indicazioni registrate, in ogni caso, la prescrizione a carico del SSN di un secondo farmaco con dimostrato beneficio clinico è da considerare (anche nei pazienti in prevenzione secondaria) solo se l'HbA1c non è a target.

Nella scelta del farmaco da associare o da sostituire alla metformina si dovrà tenere conto di quanto indicato nel punto "D" della Nota, di diversi fattori quali l'entità di riduzione di HbA1c che si intende raggiungere o l'effetto sul peso corporeo o, ancora, il rischio legato alle eventuali ipoglicemie4. Un aspetto rilevante, infine, è rappresentato dalla valutazione del profilo di tollerabilità dei diversi farmaci. Ciascuna classe di farmaci presenta, infatti, controindicazioni o precauzioni d'impiego che devono essere attentamente valutate prima della prescrizione. Nella figura 1 è riportata la differenza nella definizione di malattia renale cronica e di insufficienza renale cronica. Nella tabella B sono riportate alcune indicazioni specifiche sull'utilizzo dei farmaci per il trattamento del diabete tipo 2 nell'insufficienza renale, mentre nella tabella C sono riportati alcuni dei potenziali rischi degli stessi farmaci. Oltre a questo, va tenuto presente che in alcune categorie di pazienti, come ad esempio gli anziani (>75 anni), sono generalmente disponibili, con la parziale eccezione degli inibitori del DPP4, pochi dati di efficacia e sicurezza.

Infine, in ogni caso, a parità di rapporto beneficio/rischio nel singolo paziente, nella scelta del farmaco dovrebbe essere considerata l'opzione terapeutica economicamente più vantaggiosa.

2. Sintesi delle principali evidenze in soggetti con malattia cardiovascolare e/o malattia renale cronica

Benefici cardiovascolari di inibitori del SGLT2 e agonisti recettoriali del GLP1

Diversi studi clinici randomizzati[5-7] hanno dimostrato per gli inibitori del SGLT2 e gli agonisti recettoriali del GLP1 rilevanti benefici in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità cardiovascolare nei pazienti con malattia cardiovascolare accertata o multipli fattori di rischio.

Per gli inibitori del SGLT2 è stato dimostrato un effetto maggiore sulla riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (HR 0.68, 95%IC 0.63-0.73; NNT 71 in un follow-up di circa 3 anni) con un probabile "effetto di classe".

Nell'ambito degli agonisti recettoriali del GLP1 gli effetti cardiovascolari sono più evidenti (e riconosciuti nell'indicazione approvata) per alcuni principi attivi (dulaglutide, exenatide LAR, liraglutide, semaglutide sc e orale). Per questa categoria di farmaci l'effetto sembra

essere più rilevante sulla riduzione dell'ictus (HR 0.84 95%IC 0.76-0.93; NNT 209 in un follow-up di circa 3 anni) rispetto agli altri eventi CV.
I benefici clinici ottenuti con gli inibitori del SGLT2 e agonisti recettoriali del GLP1 appaiono indipendenti dai livelli di emoglobina glicata di partenza e risultano maggiori nei soggetti con malattia cardiovascolare accertata.

Benefici renali di inibitori del SGLT2 e agonisti recettoriali del GLP1

Consistenti evidenze[7-9] documentano un beneficio degli inibitori del SGLT2 e, in minor misura, degli agonisti recettoriali del GLP1 sulla progressione del danno renale. Tali evidenze sono basate su endpoint secondari compositi clinici (quali la mortalità per cause renali o la necessità di terapia sostitutiva renale) e non clinici (quali il raddoppio dei livelli di creatininemia o la riduzione di una percentuale variabile di VFG o la comparsa/progressione di albuminuria). Solo per canagliflozin e dapagliflozin sono stati condotti studi specifici[10-11] che hanno dimostrato primariamente un beneficio nel rallentare la progressione del danno renale in pazienti macroalbuminurici e con VFG iniziale ridotta (valori iniziali compresi tra 89 e 30 mL/min per canagliflozin e tra 75 e 25 mL/min per dapagliflozin): per l'endpoint composito renale HR 0.70, 95%IC 0.59-0.82 con canagliflozin e HR 0.64, 95%IC 0.52-0.79 con dapagliflozin.

Inibitori del DPP4

Per quanto riguarda la classe degli inibitori del DPP4 i risultati degli studi clinici randomizzati[12] non indicano alcun beneficio sugli esiti cardiovascolari (per saxagliptin è stato osservato addirittura un maggior rischio di scompenso cardiaco, RR 1.22 95%IC 1.03-1.44) e nessun ruolo protettivo sulla progressione della malattia renale. Per tali ragioni, gli inibitori del DPP4 dovrebbero rappresentare farmaci di seconda scelta nei soggetti con malattia renale cronica, malattia cardiovascolare o con fattori di rischio per malattia cardiovascolare. Da tenere comunque in considerazione il buon profilo di tollerabilità, la maneggevolezza e la semplicità d'uso ampiamente dimostrata da questi farmaci.

3. Raccomandazioni delle principali Linee Guida nazionali e internazionali

Le indicazioni riportate di seguito sono utili per un ulteriore approfondimento sul ruolo delle diverse classi di farmaci. Si precisa tuttavia che la presente Nota tiene necessariamente conto, oltre che delle raccomandazioni generali emergenti dalle linee guida, anche delle indicazioni attualmente autorizzate dall'EMA per i singoli farmaci.

ESC/EASD 2019. Le più recenti linee guida[13] delle società europee ESC/EASD (European Society of Cardiology e European Association for the Study of Diabetes) differenziano due tipologie di pazienti con diabete tipo 2: pazienti con malattia cardiovascolare accertata (ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease) o a rischio alto/molto alto (per danno d'organo o multipli fattori di rischio) di malattia cardiovascolare e pazienti a rischio moderato, senza malattia o altri fattori di rischio cardiovascolare.
Nel paziente con ASCVD o a rischio alto/molto alto viene raccomandato il trattamento con un inibitore del SGLT2 o un agonista recettoriale del GLP1 in ogni caso, sia che si tratti di un paziente non ancora trattato con farmaci antidiabetici, sia che si tratti di paziente già in trattamento con metformina, e indipendentemente dai livelli di HbA1c. Nel paziente a

rischio cardiovascolare moderato, la metformina rimane il trattamento di prima scelta a cui aggiungere, in caso di fallimento del target di HbA1c, un secondo farmaco a scelta tra inibitori del SGLT2, agonisti recettoriali del GLP1, inibitori del DPP4 e pioglitazone. Per la scelta del trattamento vengono presi in considerazione l'età ≥50 anni, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, l'obesità, il tabagismo e la durata del diabete.

AACE/ACE 2020. Nel 2020 è stato pubblicato un *Consensus Statement*[14] per il trattamento integrato del diabete tipo 2 delle società americane di endocrinologia (American Association of Clinical Endocrinologists e American College of Endocrinology). Viene raccomandato, indipendentemente dal controllo glicemico e fin dalla prima linea, l'utilizzo di un inibitore del SGLT2 o un agonista recettoriale del GLP1 con dimostrato beneficio clinico nel caso di ASCVD o alto rischio di malattia cardiovascolare, insufficienza renale cronica (stadio 3-4), scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione.

KDIGO 2020. Nelle linee guida[15] del Kidney Disease Improving Global Outcomes viene raccomandato di utilizzare come prima linea la terapia di combinazione metformina e inibitore del SGLT2 nel paziente con diabete mellito e malattia renale cronica (VFG compreso tra 60 e 30 mL/min e/o presenza di albuminuria); se necessario un ulteriore farmaco per raggiungere il target glicemico può essere aggiunta un'altra opzione, con preferenza per gli agonisti recettoriali del GLP1 a lunga durata d'azione.

ADA 2021. Già nel 2020 gli Standards of medical care dell'ADA (American Diabetes Association) hanno introdotto la novità di utilizzare gli agonisti recettoriali del GLP1 e gli inibitori del SGLT2 nei pazienti con ASCVD o multipli fattori di rischio per ASCVD, scompenso cardiaco e malattia renale cronica. L'utilizzo deve essere considerato in questi pazienti indipendentemente dai livelli basali di HbA1c, dal target di HbA1c e dall'uso di metformina (sebbene questa rimanga la terapia di prima linea per tutti i pazienti). Nell'aggiornamento del 2021[16], viene ulteriormente differenziata la raccomandazione in base alla quale le due classi di farmaci sopra citate sono opzioni alternative nella malattia cardiovascolare accertata o in presenza di multipli fattori di rischio, mentre nello scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione o nella malattia renale cronica sono raccomandati in prima battuta gli inibitori del SGLT2. Come fattori di rischio cardiovascolare sono individuati l'età ≥55 aa con ipertrofia ventricolare sinistra o stenosi coronarica, carotidea o delle arterie periferiche >50%. Nel paziente che non presenta tali condizioni di rischio, dopo fallimento del target di HbA1c con la sola metformina, le opzioni terapeutiche sono rappresentate da inibitori del SGLT2, agonisti recettoriali del GLP1, inibitori del DPP4 e pioglitazone con preferenze diverse in base alle esigenze individuali (le sulfaniluree figurano come opzione in seconda e in terza linea solo nel caso in cui il fattore economico sia il problema preminente).

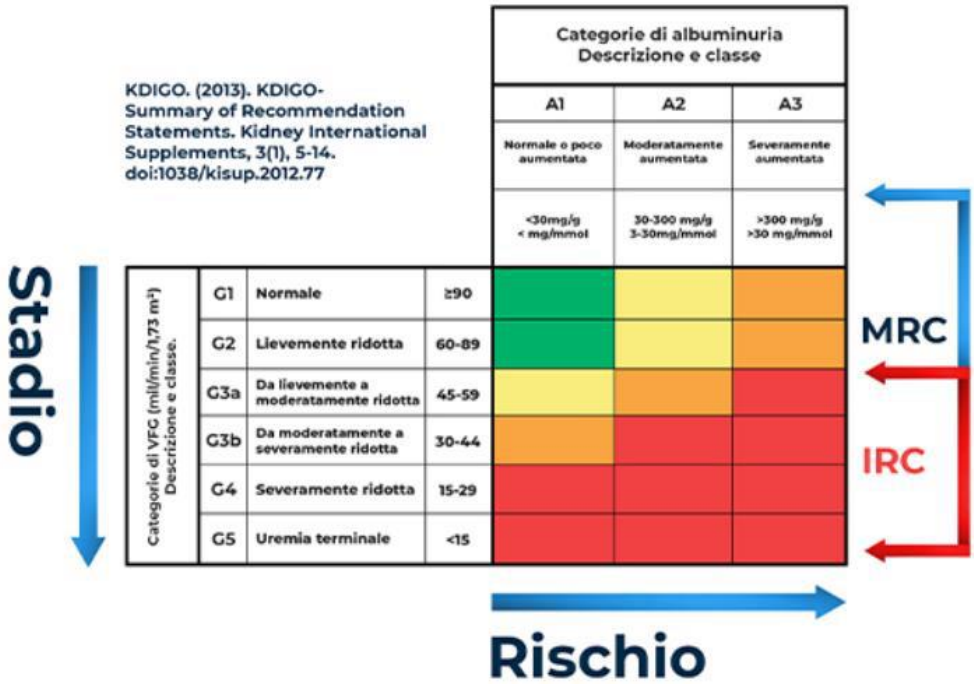
AMD/SID 2021. Le recenti raccomandazioni[2] delle due società scientifiche nazionali identificano 3 categorie di pazienti con diabete tipo 2: (1) pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari, (2) pazienti con pregressi eventi cardiovascolari ma senza scompenso cardiaco e (3) pazienti con pregressi eventi cardiovascolari e scompenso cardiaco. Per i primi, sono raccomandati: come farmaco di prima scelta per la terapia iniziale la metformina

e, di seconda scelta, gli inibitori del SGLT2 e gli agonisti recettoriali del GLP1; per la seconda categoria di pazienti, sono raccomandati come farmaci di prima scelta la metformina, gli inibitori del SGLT2 e gli agonisti recettoriali del GLP1; infine, per i pazienti con scompenso cardiaco solo gli inibitori del SGLT2 sono raccomandati come farmaci di prima scelta, mentre la metformina e gli agonisti recettoriali del GLP1 sono di seconda scelta. Gli inibitori del DPP4 sono equiparati ad altre classi come farmaci di seconda o terza scelta.

Tabella A. Conversione HbA1c e glicemia media stimata

HbA1c (%)	HbA1c (mmol/mol)	Glicemia media (mg/dL)
5.0	31	97
5.5	37	112
6.0	42	126
6.5	48	140
7.0	53	154
7.5	58	168
8.0	64	183
8.5	69	198
9.0	75	212
9.5	80	226
10.0	86	240

Figura 1. Definizione di malattia renale cronica (MRC) e insufficienza renale cronica (IRC)



I colori indicano il rischio di mortalità e di evoluzione verso stadi più avanzati della malattia renale cronica.
verde: basso rischio (se non sono presenti altri marker di malattia renale, no malattia renale cronica);
giallo: moderato aumento del rischio;
arancione: rischio alto;
rosso: rischio molto alto.

https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2244_allegato.pdf

La MRC si divide in 5 stadi clinici di gravità crescente in base alla presenza di alterazioni urinarie e al grado della funzione di filtrazione. La stadiazione tiene conto sia di proteinuria o albuminuria sia della misura della Velocità di Filtrazione Glomerulare (VFG o GFR, *Glomerular Filtration Rate*); la combinazione di queste condizioni viene utilizzata per classificare la MRC in 5 stadi progressivi:

- gli stadi iniziali (1 e 2) della MRC si manifestano con lievi alterazioni urinarie (proteinuria e/o ematuria, cioè presenza di proteine e sangue nelle urine), spesso asintomatiche, senza riduzione evidente della VFG.
- dagli stadi 3a e 3b si parla di Insufficienza Renale Cronica (IRC) con riduzione della VFG <60 mL/min e può esserci proteinuria di grado variabile. In queste fasi compaiono diverse alterazioni del metabolismo, evidenziabili solo con esami di laboratorio.
- negli stadi avanzati (4 e 5), l'Insufficienza Renale Cronica è di grado severo (VFG <30 mL/min), le complicanze cliniche diventano evidenti e gravi e il rischio di morte è alto, soprattutto per cause cardiovascolari.

Tabella B. Utilizzo dei farmaci per il trattamento del diabete mellito tipo 2 nell'insufficienza renale (modificata da *Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2018* e aggiornata in base alle schede tecniche al febbraio 2022)

VFG fino a (mL/min*1.73 m^2)	**90**	**80**	**70**	**60**	**50**	**40**	**30**	**20**	**15**	**Dialisi**
Acarbosio[a]										
DPP4i										
Alogliptin										
Linagliptin										
Saxagliptin										
Sitagliptin										
Vildagliptin										
GLP1-RA										
Dulaglutide										
Exenatide										
Exenatide LAR										
Liraglutide										
Lixisenatide										
Semaglutide s.c.										
Semaglutide orale										
Insulina umana/analoghi dell'insulina										
Metformina										
Pioglitazone										
Repaglinide										
SGLT2i										
Canagliflozin[b]										
Dapagliflozin[c]										
Empagliflozin[d]										
Ertugliflozin[d]										
Sulfaniluree										
Glibenclamide										
Gliclazide										
Glimepiride										
Glipizide										
Gliquidone										

DPP4i= inibitori del DDP4;
GLP1-RA= agonisti recettoriali del GLP1;
SGLT2i= inibitori del SGLT2.

Verde: utilizzabile senza aggiustamenti di dose.
Giallo: utilizzabile con cautela e/o aggiustando le dosi.
Rosso: controindicato.

[a] Utilizzabile per VFG fino a 25 mL/min;
[b] se VFG <60 mL/min iniziare e continuare la terapia con la dose da 100 mg; se VFG <30 mL/min non iniziare il trattamento mentre è possibile continuarlo fino alla dialisi o al trapianto renale nei pazienti già in trattamento;
[c] se VFG <25 mL/min non iniziare il trattamento;
[d] se VFG <60 mL/min iniziare e continuare la terapia con la dose da 10 mg; se VFG <30 mL/min il farmaco non è raccomandato;
[e] iniziare la terapia, senza necessità di aggiustamenti di dosi, se VFG >45 mL/min; se durante la terapia VFG scende sotto 30 mL/min persistentemente, sospendere il farmaco.

Tabella C. Potenziali rischi dei farmaci per il trattamento del diabete mellito tipo 2 (modificato da Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2018 e aggiornato in base alle schede tecniche all'agosto 2021)

	Acarbosio	DPP4i	GLP1-RA	Insulina umana/analoghi dellInsulina	Metformina	Pioglitazone	SGLT2i	SU/repaglinide
Interazione con altri farmaci	-	-	-	-	-	+	-	++
Ipoglicemie	-	-	-	++	-	-	-	+++
Aumento di peso	-	-	-	++	-	++	-	+
Disturbi gastrointestinali	+++	-	++	-	++	-	-	-
Pancreatiti acute	-	+	+/-	-	-	-	-	-
Fratture ossee	-	-	-	-	-	+++	+/-[a]	-
Deplezione di volume/disidratazione	-	-	+/-	-	-	-	+	-
Ritenzione idrica/edemi	-	-	-	-	-	++	-	-
Scompenso cardiaco	-	+/-[b]	-	-	-	++	-	+
Infezioni genito-urinarie	-	-	-	-	-	-	+	-
Chetoacidosi	-	-	+/-[c]	-	-	-	+	-
Retinopatia diabetica	-	-	-	-	-	+	-	-
Amputazioni arti inferiori	-	-	-	-	-	-	+/-[a]	-
Fascite necrotizzante del perineo	-	-	-	-	-	-	+	-

DPP4i=inibitori del DDP4;
GLP1-RA=agonisti recettoriali del GLP1; SGLT2i=inibitori del SGLT2;
SU=sulfaniluree;

[a]segnalato per canagliflozin;
[b]segnalato per saxagliptin;
[c]segnalato per semaglutide

Bibliografia

1. Associazione Medici Diabetologi (AMD)- Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018, http://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid.
2. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2. https://snlg.iss.it/?cat=6.
3. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes. Ann Intern Med 2020; 173: 278-286, doi: 10.7326/M20-0864.
4. The International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 385-396, doi: 10.1016/S2213-8587(18)30315-2.
5. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2021; 372: m4573, doi: 10.1136/bmj.m4573.
6. Zhu J, Xiaoxia Y, Zheng Y et al. Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 192-205, doi: 10.1016/S2213-8587(19)30422-X.
7. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinology 2019; 7: 776:785, doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
8. Neuen L, Young T, Heerspink HJL et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinology 2019; 7. 845-854, doi: 10.1016/ S2213-8587(19)30256-6.
9. Cherney DZI, Dagogo-Jack S, McGuire DK et al. on the behalf of the VERTIS CV Investigators. Kidney outcomes using a sustained ≥40% decline in eGFR: a meta-analysis of SGLT2 inhibitor trials. Clin Cardiol 2021; 44: 1139-1143, doi: 10.1002/clc.23665.
10. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019; 380: 2295-2306, doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
11. Heerspink HJL, Stafansson BV, Correa-Rotter R et al, for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020; 383: 1436-1446; doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
12. Taylor OM, Lam C. The effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on macrovascular and microvascular complications of diabetes mellitus: a systematic review. Curr Ther Res Clin Exp. 2020; 25: 100596, doi: 10.1016/j.curtheres.2020.100596.
13. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal 2020; 41: 255-323, doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
14. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm- 2020 executive summary. Endocrine Practice 2020; 26: 107-139.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for diabetes management in Chronic Kidney Disease. Kidney International 2020; 98: S1-S115.

16. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021; 44 (suppl.1): S111-S124, doi.org/10.2337/dc21-S009.

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 13 gennaio 2023.

Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche e riclassificazione, ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, del medicinale per uso umano «Skyrizi». (Determina n. 1/2023).

IL DIRIGENTE
DEL SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016), (in appresso «regolamento»);

Visti il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Vista la determina del direttore generale n. 643 del 28 maggio 2020 con cui è stato conferito al dott. Trotta Francesco l'incarico di dirigente del Settore HTA ed economia del farmaco;

Vista la determina del direttore generale n. 1568 del 21 dicembre 2021 con cui è stata conferita al dott. Trotta Francesco la delega, ai sensi dell'art. 10, comma 2, lettera *e)*, del decreto ministeriale 20 settembre 2004, n. 245, per la firma delle determine di classificazione e prezzo dei medicinali;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Vista la legge 14 dicembre 2000, n. 376, recante «Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il *doping*»;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia Europea per i medicinali;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un Codice comunitario concernente i medicinali per uso umano»;

Visto il decreto del Ministero della salute del 2 agosto 2019 recante «Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 185 del 24 luglio 2020;

Visti gli articoli 11 e 12 del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute», convertito, con modificazioni, nella legge 8 novembre 2012, n. 189, e successive modificazioni ed integrazioni;

Vista la determina AIFA del 3 luglio 2006, concernente «Elenco dei medicinali di classe *a)* rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) ai sensi dell'art. 48, comma 5, lettera *c)*, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326 (Prontuario farmaceutico nazionale 2006)», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 156 del 7 luglio 2006;

Vista la determina AIFA del 27 settembre 2006, recante «Manovra per il governo della spesa farmaceutica convenzionata e non convenzionata», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 227 del 29 settembre 2006;

Vista la determina AIFA n. 108/2021 del 26 luglio 2021, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 188 del 7 agosto 2021, recante «Classificazione, ai sensi dell'art. 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano «Skyrizi», approvato con procedura centralizzata»;

Vista la domanda presentata in data 29 novembre 2021, con la quale la società Abbvie Deutschland GMBH & CO. KG ha chiesto l'estensione delle indicazioni terapeutiche ed ha chiesto la riclassificazione, ai fini della rimborsabilità del medicinale «Skyrizi» (risankizumab);

Visto il parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica rilasciato nella seduta del 1°, 4 - 5 aprile 2022;

Visto il parere del Comitato prezzi e rimborso reso nella seduta del 10-12 e 17 ottobre 2022;

Vista la delibera n. 49 del 14 dicembre 2022 del consiglio di amministrazione dell'AIFA, adottata su proposta del direttore generale, concernente l'approvazione dei medicinali ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e rimborsabilità da parte del Servizio sanitario nazionale;

Visti gli atti d'ufficio;

Determina:

Art. 1.

Classificazione ai fini della rimborsabilità

La nuova indicazione terapeutica del medicinale SKYRIZI (risankizumab):

«Artrite psoriasica

«Skyrizi», da solo o in associazione con metotressato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata o un'intolleranza a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD)».

Indicazioni terapeutiche oggetto della negoziazione:

Psoriasi a placche

«Skyrizi» è indicato per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica.

Sono rimborsate come segue.

Confezioni:

«75 mg soluzione iniettabile - uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) - 0,83 ml (75 mg/ 0,83 *ml)*» 2 siringhe preriempite + 2 tamponcini imbevuti di alcool - A.I.C. n. 047821018/E (in base 10);

classe di rimborsabilità: «H»;

prezzo *ex factory* (IVA esclusa): euro 3.400,00;

prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 5.611,36;

«150 mg soluzione iniettabile - uso sottocutaneo - penna preriempita (vetro) 1 ml (150 mg/ml)» 1 penna preriempita - A.I.C. n. 047821020/E (in base 10);

classe di rimborsabilità: «H»;

prezzo *ex factory* (IVA esclusa): euro 3.400,00;

prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 5.611,36;

«150 mg soluzione iniettabile - uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) 1 ml (150 mg/ml)» 1 siringa preriempita - A.I.C. n. 047821032/E (in base 10);

classe di rimborsabilità: «H»;

prezzo *ex factory* (IVA esclusa): euro 3.400,00;

prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 5.611,36.

Sconto obbligatorio sul prezzo *ex factory*, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio sanitario nazionale, come da condizioni negoziali.

La società, fatte salve le disposizioni in materia di smaltimento scorte, nel rispetto dell'art. 13 del decreto-legge 30 aprile 2019, n. 35, convertito, con modificazioni, nella legge 25 giugno 2019, n. 60, si impegna a mantenere una fornitura costante adeguata al fabbisogno del Servizio sanitario nazionale.

Validità del contratto: ventiquattro mesi.

Art. 2.

Classificazione ai fini della fornitura

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale «Skyrizi» (risankizumab) è la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - dermatologo, reumatologo ed internista (RRL).

Art. 3.

Disposizioni finali

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana e sarà notificata alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 13 gennaio 2023

Il dirigente: TROTTA

23A00304

DETERMINA 13 gennaio 2023.

Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche e riclassificazione, ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, del medicinale per uso umano «Forxiga». (Determina n. 6/2023).

IL DIRIGENTE
DEL SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Vista la determina del direttore generale n. 643 del 28 maggio 2020 con cui è stato conferito al dott. Trotta Francesco l'incarico di dirigente del Settore HTA ed economia del farmaco;

Vista la determina del direttore generale n. 1568 del 21 dicembre 2021 con cui è stata conferita al dott. Trotta Francesco la delega, ai sensi dell'art. 10, comma 2, lettera *e)*, del decreto ministeriale 20 settembre 2004, n. 245, per la firma delle determine di classificazione e prezzo dei medicinali;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Vista la legge 14 dicembre 2000, n. 376, recante «Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il *doping*»;

Visto l'art. 48, comma 33-*ter* del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, in materia di medicinali soggetti a rimborsabilità condizionata nell'ambito dei registri di monitoraggio AIFA;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano»;

Visto il decreto del Ministero della salute del 2 agosto 2019 recante «Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 185 del 24 luglio 2020;

Visti gli articoli 11 e 12 del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute», convertito, con modificazioni, nella legge 8 novembre 2012, n. 189, e successive modificazioni ed integrazioni;

Vista la determina AIFA del 3 luglio 2006, concernente «Elenco dei medicinali di classe *a)* rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) ai sensi dell'art. 48, comma 5, lettera *c)*, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326 (Prontuario farmaceutico nazionale 2006)», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 156 del 7 luglio 2006;

Vista la determina AIFA del 27 settembre 2006, recante «Manovra per il governo della spesa farmaceutica convenzionata e non convenzionata», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 227 del 29 settembre 2006;

Vista la domanda presentata in data 27 agosto 2021, con la quale la società Astrazeneca AB ha chiesto l'estensione delle indicazioni terapeutiche in regime di rimborso del medicinale «Forxiga» (dapagliflozin) relativamente alla confezione con codice A.I.C. n. 042494070;

Vista la determina AIFA n. 291/2013 del 14 marzo 2013, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 75 del 29 marzo 2013, recante «Classificazione, ai sensi dell'art. 12, comma 5, legge 8 novembre 2012, n. 189, di taluni medicinali per uso umano approvati con procedura centralizzata»;

Vista la domanda presentata in data 28 marzo 2022 con la quale la società Astrazeneca AB ha chiesto la riclassificazione, ai fini della rimborsabilità del medicinale «Forxiga» (dapagliflozin) relativamente alla confezione con codice A.I.C. n. 042494029;

Visto i pareri della Commissione consultiva tecnico-scientifica rilasciati nella seduta del 14 dicembre 2021 e nella seduta del 6-8 giugno 2022;

Visto il parere del Comitato prezzi e rimborso reso nella seduta del 22-25 novembre 2022;

Vista la delibera n. 49 del 14 dicembre 2022 del consiglio di amministrazione dell'AIFA, adottata su proposta del direttore generale, concernente l'approvazione dei medicinali ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e rimborsabilità da parte del Servizio sanitario nazionale;

Visti gli atti d'ufficio;

Determina:

Art. 1.

Classificazione ai fini della rimborsabilità

La nuova indicazione terapeutica del medicinale FORXIGA (dapagliflozin):

«Malattia renale cronica:

"Forxiga" è indicato negli adulti per il trattamento della malattia renale cronica»;

e le indicazioni terapeutiche precedentemente rimborsate:

Diabete mellito di tipo 2:

«"Forxiga" è indicato in pazienti adulti, non adeguatamente controllati per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio:

in monoterapia quando l'impiego di metformina è ritenuto inappropriato a causa di intolleranza;

in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete di tipo 2».

Per i risultati degli studi rispetto alle associazioni con altri medicinali, agli effetti sul controllo glicemico e agli eventi cardiovascolari e renali, e alle popolazioni studiate.

Insufficienza cardiaca:

«"Forxiga" è indicato negli adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta»;

sono rimborsate come segue.

Confezioni:

«10 mg- compresse rivestite con film- uso orale- blister calendarizzato (ALU/ALU)» 28 compresse - A.I.C. n. 042494070/E (in base 10);

classe di rimborsabilità: A;

prezzo *ex factory* (IVA esclusa): euro 35.78;

prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 59.05;

nota AIFA:

100 per l'indicazione terapeutica «Diabete mellito di tipo 2»;

«5 mg- compresse rivestite con film- uso orale- blister calendarizzato (ALU/ALU)» 28 compresse - A.I.C. n. 042494029/E (in base 10);

classe di rimborsabilità: A;

prezzo *ex factory* (IVA esclusa): euro 35.78;

prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 59.05;

nota AIFA:

100 per l'indicazione terapeutica «Diabete mellito di tipo 2».

Sconto obbligatorio progressivo sul prezzo *ex factory*, su tutta la molecola, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio sanitario nazionale, come da condizioni negoziali.

La società, fatte salve le disposizioni in materia di smaltimento scorte, nel rispetto dell'art. 13 del decreto-legge 30 aprile 2019, n. 35, convertito, con modificazioni, nella legge 25 giugno 2019, n. 60, si impegna a mantenere una fornitura costante adeguata al fabbisogno del Servizio sanitario nazionale.

Contratto novativo della determina AIFA n. 274/2015 del 13 marzo 2015, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 73 del 28 marzo 2015, così come integrata dalla determina AIFA n. 52/2022 del 21 gennaio 2022, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 19 del 25 gennaio 2022, che, pertanto, si estingue in parte.

Validità del contratto: ventiquattro mesi.

Art. 2.

Condizioni e modalità di impiego

Prescrizione del medicinale soggetta a quanto previsto dall'allegato 2 e successive modifiche alla determina AIFA del 29 ottobre 2004 (PHT-Prontuario della distribuzione diretta), pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 259 del 4 novembre 2004, supplemento ordinario n. 162.

È confermato il registro dedicato al monitoraggio dell'uso del medicinale «Forxiga», a base di dapagliflozin per l'indicazione già rimborsata:

insufficienza cardiaca: «Forxiga» è indicato negli adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta.

È istituito un registro dedicato al monitoraggio dell'uso del medicinale «Forxiga», a base di dapagliflozin per l'indicazione ammessa alla rimborsabilità:

malattia renale cronica: «Forxiga» è indicato negli adulti per il trattamento della malattia renale cronica.

Ai fini della prescrizione e della dispensazione del medicinale, i medici ed i farmacisti afferenti ai centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata disponibile a fronte dell'accesso attraverso il sito istituzionale dell'AIFA, all'indirizzo web https://servizionline.aifa.gov.it/

I medici ed i farmacisti abilitati all'accesso al registro di monitoraggio AIFA dovranno effettuare la prescrizione e dispensazione del medicinale in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione consultabile sul portale istituzionale dell'AIFA: https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1

In caso di temporaneo impedimento dell'accesso ai sistemi informativi, i medici ed i farmacisti abilitati dovranno garantire i trattamenti a partire dalla data di entrata in vigore della presente determina. Successivamente alla disponibilità delle funzionalità informatiche, i medici ed i farmacisti dovranno comunque inserire i dati dei trattamenti effettuati nella suddetta piattaforma *web*.

Art. 3.

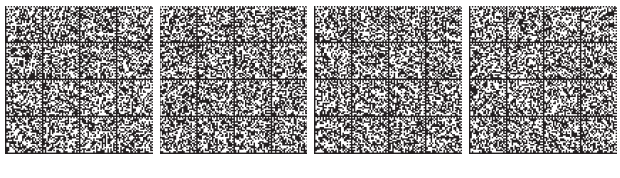
Classificazione ai fini della fornitura

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale «Forxiga» (dapagliflozin) è la seguente:

per l'indicazione terapeutica «Diabete mellito di tipo 2»: medicinale soggetto a prescrizione medica (RR);

per l'indicazione terapeutica «Insufficienza cardiaca»: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - endocrinologo, cardiologo, internista, geriatra (RRL);

per l'indicazione terapeutica «Malattia renale cronica»: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - endocrinologo, cardiologo, internista, geriatra e nefrologo (RRL).



Art. 4.

Disposizioni finali

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana e sarà notificata alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 13 gennaio 2023

Il dirigente: TROTTA

23A00305

DETERMINA 13 gennaio 2023.

Ridefinizione del prezzo *ex factory* del medicinale per uso umano «Asurami». (Determina n. 4/2023).

IL DIRIGENTE
DEL SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione in *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Vista la determina del direttore generale n. 643 del 28 maggio 2020 con cui è stato conferito al dott. Trotta Francesco l'incarico di dirigente del Settore HTA ed economia del farmaco;

Vista la determina del direttore generale n. 1568 del 21 dicembre 2021 con cui è stata conferita al dott. Trotta Francesco la delega, ai sensi dell'art. 10, comma 2, lettera *e)*, del decreto ministeriale 20 settembre 2004, n. 245, per la firma delle determine di classificazione e prezzo dei medicinali;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto il decreto del Ministero della salute del 2 agosto 2019 recante «Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 185 del 24 luglio 2020;

Visti gli articoli 11 e 12 del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute», convertito, con modificazioni, nella legge 8 novembre 2012, n. 189, e successive modificazioni ed integrazioni;

Vista la determina AIFA del 3 luglio 2006, concernente «Elenco dei medicinali di classe *a)* rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) ai sensi dell'art. 48, comma 5, lettera *c)*, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326 (Prontuario farmaceutico nazionale 2006)», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 156 del 7 luglio 2006;

Vista la determina AIFA del 27 settembre 2006, recante «Manovra per il governo della spesa farmaceutica convenzionata e non convenzionata», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 227 del 29 settembre 2006;

Visto il comunicato «Chiarimenti in merito all'applicazione delle quote di spettanza all'interno dei provvedimenti AIFA di P&R», pubblicato in data 19 gennaio 2021 sul sito istituzionale dell'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il comunicato «Ulteriori chiarimenti circa la corretta applicazione delle quote di spettanza in canali diversi dal canale assistenza farmaceutica convenzionata», pubblicato in data 11 marzo 2021 sul sito istituzionale dell'Agenzia italiana del farmaco;

Vista la determina n. 865/2022 del 28 novembre 2022 con cui è stato ammesso alla rimborsabilità il farmaco «Asurami» (rosuvastatina e ramipril), pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 286 del 7 dicembre 2022;

Considerata l'istanza del 15 dicembre 2022 con la quale la società Sandoz S.p.a. ha chiesto la ridefinizione del prezzo *ex factory* della specialità medicinale «Asurami» (rosuvastatina e ramipril);

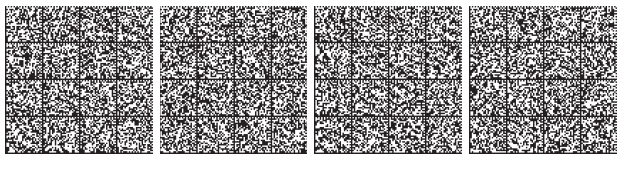
Visti gli atti d'ufficio;

Determina:

Art. 1.

Ridefinizione del prezzo ex factory

Il prezzo *ex factory* del medicinale ASURAMI (rosuvastatina e ramipril) è ridefinito come segue.



E	*Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità*	**FORXIGA (dapagliflozin)** **Malattia renale cronica**	
O	*Campo obbligatorio*		
Forxiga è indicato negli adulti per il trattamento della malattia renale cronica **(Per la prescrizione di Forxiga ai pazienti diabetici si rimanda alla nota 100)**			

1 - Registrazione paziente (RP)		
Centro prescrittore		
Medico prescrittore (nome e cognome)		
Tel.		
e-mail		
Cognome	*In accordo alla normativa sulla privacy*	
Nome	*196/2003, nel DB centrale il paziente sarà*	
CF		
Data di nascita	../../….	***Solo pazienti ≥18 anni***
Sesso	M	
	F	
Comune di nascita		
Estero		
Se estero indicare codice STP		
ASL di residenza		
ASL di domicilio se diverso		
Nome cognome di MMG		
Codice ASL MMG		

2 - Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)			
*Per i pazienti già in trattamento (risposta 'Si' alla domanda 'Paziente già in trattamento con **dapagliflozin** ed eleggibile secondo i criteri specificatamente individuati in questa scheda AIFA di monitoraggio?') l'eleggibilità è riferita all'inizio reale del trattamento con il medicinale. La raccolta delle informazioni è necessaria ai fini del proseguimento del trattamento e follow up (inserimento delle Rivalutazioni stato di malattia obbligatorie) a carico SSN.*			
*Si prega di prendere visione di RCP per le informazioni complete sull'utilizzo di **Forxiga** .*			
E	Stadio della MRC in base alla eGFR (mL/min/1.73 m^2)	**G1 (≥ 90)**	***blocco***
		G2 (60 - 89)	
		G3a (45 - 59)	
		G3b (30 - 44)	
		G4 (15 - 29)	
		G5 (< 15)	***blocco***
E	Valore al basale di eGFR in mL/min/1,73 m^2	**...**	***blocco se eGFR non compreso ≥ 25 a ≤ 75 mL/min/1,73 m^2***
E	Valore al basale di albuminuria (ACR) in mg/	**...**	***blocco se ACR non compreso ≥ 200 e ≤ 5000 mg/g***
O	Causa della malattia renale cronica	Malattia tipicamente renale	*Fumetto: malattie congenite o ereditarie, malattie dovute a difetti della risposta immunitaria, malattie di origine infettiva, calcolosi con le sue complicanze (nefropatia ostruttiva o le infezioni batteriche), malattie tubulo-interstiziali da farmaci, nefropatia da mezzo di contrasto, malattia atero-embolica nell'anziano*
		Nefropatia diabetica	*Fumetto: legate ai fattori di rischio che colpiscono il rene quali l'ipertensione, la dislipidemia, il diabete*

		Nefroangiosclerosi	*rene quali l'ipertensione, la dislipidemia, il diabete, la sindrome metabolica, il fumo di sigaretta*
		Nefropatia ischemica da stenosi delle arterie renali	
O	Il paziente assume gliflozine in monoterapia o in associazione	**Si**	
		No	
E	Se **si**, la prescrizione attuale sostituisce la gliflozina attualmente in terapia	**Si**	
		No	***blocco***
E	Paziente affetto da malattia del ***rene policistico***	**Si**	***blocco***
		No	
E	Paziente affetto da glomerulonefrite con ***flare*** (LES o vasculite ANCA-associata)	**Si**	***blocco***
		No	
E	Paziente affetto da nefrite recente o in corso (per terapia citotossica, immunosoppressiva o altra immunoterapia per malattia renale primitiva o secondaria)	**Si**	***blocco***
		No	
E	Paziente affetto da diabete mellito di tipo 1	**Si**	***blocco***
		No	
E	Insufficienza cardiaca sintomatica cronica di classe NYHA:	I	
		II	
		III	
		IV	***blocco***

E	Il paziente ha presentato un infarto, un'angina instabile, un ictus o un TIA nelle 12 settimane precedenti?	**Sì**	***blocco***
		No	
E	Il paziente presenta rivascolarizzazione coronarica (intervento coronarico percutaneo o bypass aortocoronarico) o riparazione/sostituzione valvolare nelle 12 settimane precedenti o previsione di sottoporsi a una di queste operazioni?	**Sì**	***blocco***
		No	
E	Il paziente è stato sottoposto ad un trattamento stabile (da almeno 4 settimane) con ACEi/ARB alla massima dose tollerata ?	Si	
		No	***blocco***
O	Il paziente è sottoposto a trattamenti farmacologici concomitanti ?	ACE-inibitore	
		Bloccante del recettore dell'angiotensina II (sartano)	
		Calcio antagonisti	
		Ipolipemizzanti	
		Antitrombotici	
		Insulina	
		Altro	
	Se ***altro*** , specificare	…	*Campo editabile*
O	Funzionalità epatica	Normale	
		Compromessa	
O	*Se **compromessa** indicare il grado (vedi RCP):*	Lieve (Child-Pugh A)	*C'è un'esperienza limitata in studi clinici in pazienti con compromissione epatica. L'esposizione a dapagliflozin è aumentata in pazienti con compromissione epatica grave (vd paragrafi 4.2 e 5.2 RCP).*
		Moderato (Child-Pugh B)	
		Grave (Child-Pugh C)	

Solo per paziente donna:			
E	Gravidanza o allattamento (vd paragrafo 4.6 RCP):	**Si**	***blocco***
		No	
Sezione relativa al 'Paziente già in trattamento' secondo: ***- DM 07/09/2017 o*** ***- Legge 648/96 (senza monitoraggio tramite i registri AIFA) o*** ***- Legge 326/2003 Art. 48 o*** ***- Studi clinici.*** NOTA: L'eleggibilità per questi pazienti (risposta 'Si' alla domanda 'Paziente già in trattamento...') è riferita all'inizio reale del trattamento con il medicinale. La raccolta delle informazioni è necessaria ai fini del proseguimento del trattamento e follow up (inserimento delle Rivalutazioni stato di malattia obbligatorie) a carico SSN.			*Titolo per la sezione sottostante*
O	Paziente già in trattamento con **dapagliflozin** ed eleggibile secondo i criteri specificatamente individuati in questa scheda AIFA di monitoraggio?	Si	
		No	
O	Data inizio trattamento	../../….	*gg/mm/aaaa. Questo campo si apre se selezionato "Si" al campo precedente*
O	Numero di cicli già effettuati	…	

3 - Piano Terapeutico (PT)			
O	Data del piano terapeutico:	../../….	
O	Durata del piano terapeutico (mesi)	6	*Prima prescrizione (PT 1) per 6 mesi*
		12	*Da PT 2 in poi, prescrizione per 6 o 12 mesi*
O	Posologia (mg/die)	5	*Dose iniziale raccomandata in pazienti con compromissione epatica grave (vd paragrafo 4.2 RCP)*
		10	*Dose raccomandata*
O	Dose/Die o Dose calcolata in base alla posologia:	…	
O	Data di interruzione della terapia	../../….	*Default come requisito della piattaforma*
4 - Rivalutazione stato di malattia (RIV)			
Obbligatoria ogni sei o 12 mesi (secondo la durata per il rinnovo del PT)			
O	Data Rivalutazione	../../….	
O	Stadio della MRC in base alla eGFR (mL/min/1.73 m2)	G1 (≥ 90)	
		G2 (60 - 89)	
		G3a (45 - 59)	
		G3b (30 - 44)	
		G4 (15 - 29)	
		G5 (< 15)	
E	Valore di eGFR in mL/min/1,73 m^2	**…**	***blocco ed invio a FT per valori di eGFR <15 mL/min/1.73 m^2***
E	Paziente in dialisi	**Sì**	***blocco ed invio a FT***
		No	
O	Valore di albuminuria (ACR) in mg/g	***Disponibile***	

O	Valore di albuminuria (ACR) in mg/g	Non disponibile	
O	Se ***disponibile*** alla domanda precedente, indicare il albuminuria (ACR) in mg/g	…	*valore numerico*
O	Il paziente è sottoposto a trattamenti farmacologici concomitanti ?	ACE-inibitore	
		Bloccante del recettore dell'angiotensina II (sartano)	
		Calcio antagonisti	
		Ipolipemizzanti	
		Antitrombotici	
		Insulina	
		Altro	
O	Se ***altro*** , specificare	**…**	*Campo editabile*
O	Il paziente ha presentato	Nessun evento	scelta multipla
		Deplezione di volume	
		Infezioni vie urinarie	
		Infezioni genitali	
		Chetoacidosi diabetica	
		Fratture	
		Amputazioni arti inferiori	
		Ipoglicemia	
		Ipotensione	
		Altro	
O	Se ***altro*** , specificare	…	*Campo editabile*
E	Il paziente continua il trattamento:	Si	
		No	***blocco ed invio a FT***

5 - Fine Trattamento (FT)			
o	Data di FT	../../….	*Successiva alla RIV e cmq successiva all'ultimo PT inserito*
o	Motivo del FT	Tossicità	
		IRC terminale con dialisi	
		Trapianto renale	
		Decisione medica	
		Perso al follow up	
		Decisione del paziente	
		Decesso	
o	*Se motivo di FT è decesso, indicare la causa del decesso:*	*Malattia*	
		Causa renale	
		Malattia cardiovascolare	
		Tossicità	
		Altro	
o	*Se motivo di FT è decesso, indicare la data del decesso:*	../../….	
o	Il paziente ha avuto una reazione nociva e non voluta al medicinale nel ciclo precedente?	**Sì**	***LINK RNFV***
		No	
Nota bene: la compilazione della presente scheda cartacea non sostituisce la prescrizione, la quale rimane realizzabile esclusivamente tramite la piattaforma web da parte degli specialisti abilitati alla prescrizione e all'utilizzo del sistema, tuttavia può essere utilizzata per tenere traccia temporanea delle registrazioni in caso di differimento della compilazione via web dei Registri di monitoraggio.			
Attenzione! La prescrizione di questo medicinale è consentita ai soli medici appartenenti a strutture ospedaliere e sanitarie territoriali espressamente autorizzate dalla Regione di rispettiva pertinenza.			